

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

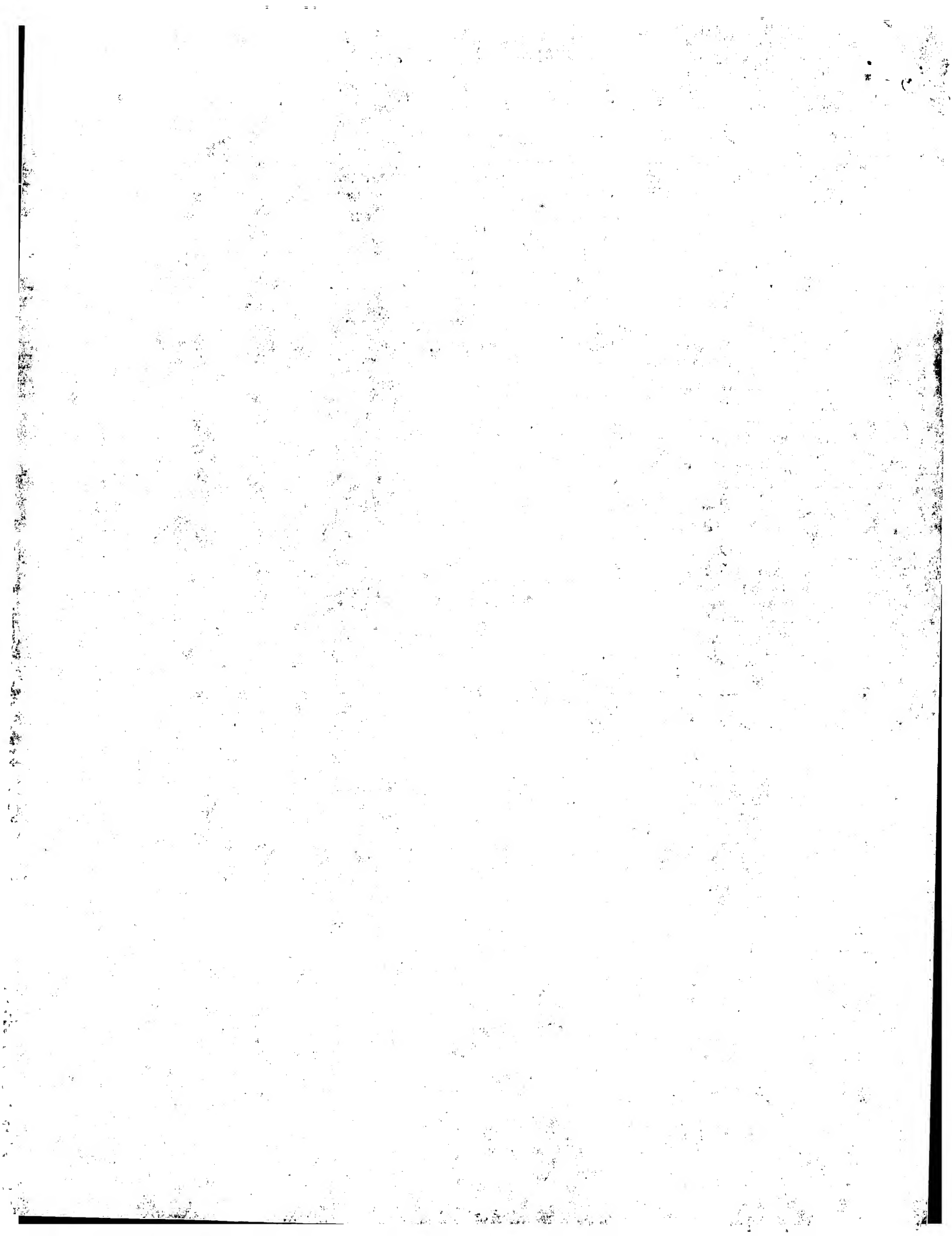
**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



<p>99-084051/08 B05 D21 E16 (E12) SEPP 97.06.25  SEPPIE SOC EXPL PROD IND CHIM *FR 2765105-A1  .97.06.25 97FR-007944 (98.12.31) A61K 7/48, 7/075, 7/50, 7/32  Cosmetic composition for e.g treating acne or hydrating skin and scalp - comprises a lipo amino acid e.g. octanoyl glycine and zinc gluconate  C99-025478  Addnl. Data: STOLTZ C</p>	<p>B(4-C1A, 4-N4A, 5-A3A, 10-B2J, 10-C4D, 14-A1, 14-D5D, 14-D7A, 14-N17D, 14-R2) D(8-B9A) E(5-L3C, 10-B2D) .9</p>
<p>Cosmetic composition comprises:  (i) at least one compound of formula (I) or one of its salts; and  (ii) zinc gluconate (II).</p> $\begin{array}{c} \text{R} \cdot \text{CO} \cdot (\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO})_m \cdot \text{OH} \\   \\ \text{R}_1 \end{array} \quad (\text{I})$ <p>R = 3 - 30C saturated or unsaturated chain from a fatty acid;  R<sub>1</sub> = a chain characterising the amino acid; and  m = 1-5.</p>	<p><u>MORE SPECIFICALLY</u>  R-CO = 7-22 C alkanoyl, preferably hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, decanoyl, undecylenoyl, dodecanoyl, tetradecanoyl, hexadecanoyl, octadecanoyl, eicosanoyl, docosanoyl, octadecenoyl, eicosenoyl, docosenoyl, or octadecadienoyl;  R<sub>1</sub> = aminoacid side chain derived from glycine, alanine, glutamic acid or aspartic acid; and  m = 1 when the composition contains only (I).</p> <p><u>USE</u>  The composition has an anti-5α-reductase, antilipase, and antibacterial action. They are useful in cosmetics, especially to protect and hydrate the skin and scalp, to slow the effects of ageing, to disinfect mucous membranes, and to treat acne and dandruff.</p> <p><u>PREFERRED COMPOSITION</u>  The composition contain 15 - 60 wt.% of (I) and 0.5 - 20 wt.% of (II). It may be formulated with magnesium and potassium aspartate</p> <p style="text-align: right;">FR 2765105-A+</p>

<p>and conventional cosmetic excipients as simple or multiple emulsions, creams, milks, lotions, wipes, colours, shower gels, soaps, intimate hygiene products, and shampoos. It may be diluted 1/10- 1/20000 for cosmetic use.</p> <p>A typical composition contains 0.1-2 wt.% of octanoyl glycine (Ia) and 0.025-0.5 wt.% of (II). Alternatively, the composition contains 0.001-0.005 wt.% of (Ia) and 0.001-0.05% of (II).</p> <p><u>EXAMPLE</u>  A composition was prepared containing 25 wt.% (Ia), 10 wt.% glycerine, 10 wt.% butylene glycol, 2 wt.% (II), together with 'Lipacide C8G' (RTM) and 'Sepicide HB' (RTM), adjusted to pH 5.6 with tris hydroxy methyl amino methane.</p> <p><u>BIOLOGICAL ACTIVITY</u>  The composition was diluted 1/15 with water to give a composition containing 1.6 wt.% of (Ia) and 0.13 wt.% of (II), and this was tested for anti-lipase activity. (Ia) alone at this concentration showed 44% inhibition. (II) alone at this concentration showed 40% inhibition, while the composition showed 95% inhibition. (KO) (22pp520DwgNo.0/0)</p>	<p style="text-align: right;">FR 2765105-A</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------



①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 765 105

②1 N° d'enregistrement national : 97 07944

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 7/075, 7/50, 7/32

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.06.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 31.12.98 Bulletin 98/53.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRO-  
DUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC  
SOCIETE ANONYME — FR.

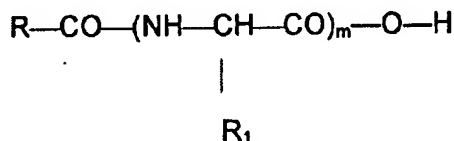
⑦2 Inventeur(s) : STOLTZ CORINNE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME  
POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCE-  
DES GEORGES CLAUDE.

⑤4 COMPOSITION COMPRENANT UN LIPOAMINOACIDE ET DU GLUCONATE DE ZINC ET UTILISATION EN  
COSMETIQUE.

⑤7 Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à ti-  
tre de principe actif, au moins un composé de formule (I) :

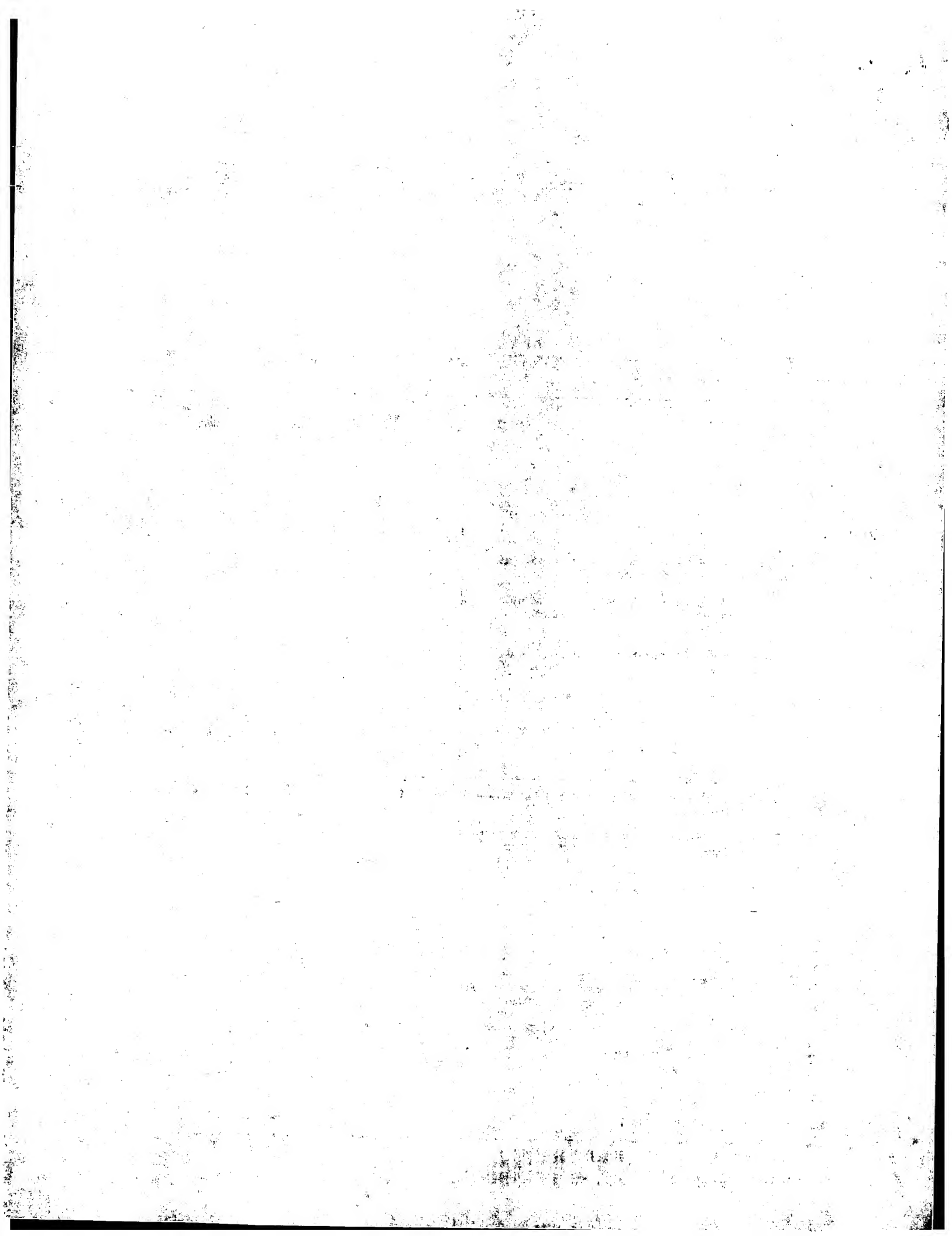


ou ses sels topiquement acceptables,  
dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un  
acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, compor-  
tant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaî-  
ne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1  
et 5, et du gluconate de zinc.

Application en cosmétique.

FR 2 765 105 - A1





La présente invention a pour objet une nouvelle composition cosmétique de composés à structure lipoaminoacide, à activité germicide.

10 La plupart des problèmes liés à la peau tels que les pellicules, les comédons, les kystes, les « points noirs », ou toutes autres manifestations affectant l'esthétique du corps humain, sont liés à la présence de germes bactériens qui, notamment à cause de leurs enzymes, induisent une réaction de celle-ci comme par exemple, une inflammation.

15 Parmi ces problèmes de peau, on peut citer l'acné, qui est une affection cutanée fréquente touchant, à la date de dépôt de la présente demande de brevet, environ cinq millions de personnes dans ce pays; la forme la plus fréquente est l'acné polymorphe juvénile qui apparaît à la puberté.

20 L'acné se déclenche au niveau du follicule pilo-sébacé en provoquant simultanément l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'hypersécrétion sébacée ainsi que la prolifération bactérienne au niveau du follicule pilo-sébacé

L'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé conduit à son obstruction, 25 qui à son tour favorise l'implantation d'un germe retrouvé fréquemment dans cette pathologie: le Propionibacterium acnes.

L'hypersécrétion sébacée est un facteur constant au cours de l'acné; elle provient d'une sensibilité accrue de la glande sébacée aux androgènes, ce qui conduit à la sécrétion plus importante de sébum. En raison de

l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'élimination du sébum est gênée, voire empêchée, et cela induit la formation de comédons et de microkystes fermés. Le sébum ainsi accumulé dans un follicule devient alors un lieu de prolifération bactérienne. Le sébum, riche en triglycérides, est alors très  
5 rapidement dégradé en acides gras libres (AGL) par les lipases provenant des germes bactériens. Les acides gras libres ainsi formés, s'oxydent au contact de l'oxygène de l'air, notamment en peroxydes, qui entretiennent, voir aggravent, l'inflammation locale.

Que ce soit sur une peau saine ou acnéique, la flore bactérienne  
10 que l'on rencontre à la surface de celle-ci ou à l'intérieur des comédons est qualitativement la même: il s'agit de levures telles que Pityrosporum ovale et Pityrosporum orbiculare, de staphylocoques tels que Staphylococcus epidermis, Staphylococcus capitis ou Staphylococcus hominis ou encore de propionibactéries telle que Propionibacterium acnes.

15 Propionibacterium acnes produit des lipases qui sont capables d'hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres. Les acides gras libres sont connus pour être comédogènes, c'est à dire qu'il peuvent provoquer une hyperkératose folliculaire. Ainsi, la colonisation du follicule par ces bactéries détermine une autre source de matière comédogénique  
20 qui, par la suite, provoquera le développement de micro-comédons. Propionibacterium acnes est aussi responsable de l'accumulation de leucocytes neutrophiles et indirectement de lymphocytes mononucléaires, entraînant ainsi le développement d'une inflammation et la mise en jeu d'une réponse immunitaire.

25 Les staphylocoques précédemment nommés colonisent aussi bien les peaux saines que les lésions acnéiques, dans lesquelles on les rencontre avec une fréquence comparable à celle de Propionibacterium acnes; 70 à 75% des comédons sont colonisés, soit par des staphylocoques, soit par des propionibactéries avec en moyenne  $10^4$  à  $10^5$



bactéries par comédons. Le fait que les comédons soient ouverts (points noirs) ou fermés (microkystes) ne semble pas avoir d'influence qualitative sur la prolifération de ces deux types de bactéries. Staphylococcus epidermis sécrète l'élastase, responsable des lésions d'élastolyse périfolliculaire.

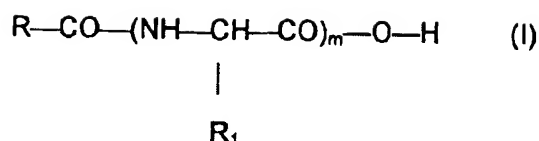
5 Les Pityrosporum, tel que ceux précédemment nommés, sont présents en des quantités du même ordre que les staphylocoques ou que les propionibactéries ; bien qu'aérobies, on peut les rencontrer dans les couches profondes du follicule ainsi que dans les comédons fermés.

La demanderesse a donc cherché à développer une composition  
10 efficace contre les méfaits provoqués par les germes présents sur la peau et notamment contre les méfaits provoqués par les enzymes qui entretiennent et développent le processus inflammatoire.

Les composés à structure lipoaminoacide, comme par exemple ceux décrits dans les demandes internationales de brevet publiées sous les  
15 numéros WO92/20647, WO92/21318, WO94/26694 et WO94/27561, sont, en raison de leur structure amphiphile, des vecteurs biologiques particulièrement intéressants en tant que régulateurs de la physiologie cutanée et s'avèrent appropriés à de multiples applications, notamment en cosmétique.

20 Or, la demanderesse a trouvé que les compositions comprenant comme principes actifs, l'association de lipoaminacides avec certains extraits naturels de plantes, possédaient à la fois d'une part une activité germicide et anti-microbienne et d'autre part une activité anti-inflammatoire en inhibant des lipases et notamment la 5-alpha-réductase, responsable de  
25 la production de sébum et en inhibant l'élastase. La demanderesse a aussi trouvé que cette activité était le résultat de la synergie entre ces deux familles de principes actifs.

L'invention a pour objet une composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I):



5

ou ses sels topiquement acceptables,  
 dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé  
 ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub>  
 représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris  
 10 entre 1 et 5 et du gluconate de zinc.

Par sel topiquement acceptable, on entend tout sel de l'acide de  
 formule (I) biologiquement acceptable pour la peau et/ou les muqueuses,  
 c'est à dire tout sel pouvant notamment régler le pH de la composition à une  
 valeur comprise entre 3 et 8 et de préférence environ égale à 5, c'est à dire  
 15 à un pH voisin de celui de la peau

Il peut s'agir notamment de sels alcalins tels que les sels de sodium,  
 de potassium ou de lithium, de sels alcalino-terreux tels que les sels de  
 calcium, de magnésium ou de strontium; il peut aussi s'agir de sels  
 métalliques tels que les sels divalents de zinc ou de manganèse ou encore  
 20 les sels trivalents de fer, de lantane, de cérium ou d'aluminium.

Le composé de formule (I) présent dans la composition objet de la  
 présente invention, peut être sous forme d'acide libre ou sous forme  
 partiellement ou totalement salifiée.

L'expression « chaîne caractérisante » utilisée dans le cadre de la  
 25 présente demande désigne la chaîne principale non fonctionnelle de l'acide  
 gras ou de l'acide aminé considéré.

Ainsi, pour un acide gras répondant à la formule générale R-COOH,  
 la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R.

Le radical R représente notamment un radical comportant de 5 à 22  
 30 atomes de carbone choisi parmi les radicaux pentyle, hexyle, heptyle, octyle,

nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, nonadécyle, eicosyle, uneicosyle, docosyle, heptadécènyle, eicosènyle, uneicosènyle, docosènyle ou heptadécadiènyle ou décènyle.

5 L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telles que décrite précédemment pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R—CO comporte de 7 à 22 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle, octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylènoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle  
10 (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaryle), eicosanoyle (arachidoyle), docosanoyle (behènoyle), octodécènoyle (oléyle), éicosènoyle (gadoloyle), docosènoyle (érucyle), octadécadiènoyle (linolènoyle).

Dans une première variante préférée de la présente invention, dans  
15 la formule (I), le fragment R-CO (I) comporte de 7 à 12 atomes de carbone.

Pour un acide aminé représenté par la formule générale

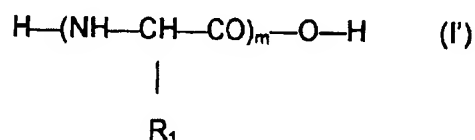
$H_2N-CHR_1-COOH$ , la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par  $R_1$ .

$R_1$  représente notamment la chaîne caractérisante d'un des acides  
20 aminés choisis parmi la glycine, l'alanine, la sérine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la thréonine, l'arginine, la lysine, la proline, la leucine, la phénylalanine, l'isoleucine, l'histidine, la tyrosine, le tryptophane, l'asparagine, la cystéine, la cystine, la méthionine, l'hydroxyproline, l'hydroxylysine et l'ornithine.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telles que décrite précédemment pour laquelle, dans la formule (I),  $R_1$  représente la chaîne caractérisante de la glycine, de l'alanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

Par au moins un composé de formule (I), on indique que la composition selon l'invention peut contenir un ou plusieurs de ces composés.

Les composés de formule (I) sont généralement obtenus par  
5 acylation de composés de formule (I')



10

ou de leur sels, eux-mêmes obtenus par hydrolyse totale ou partielle de protéines de toutes origines. Ces protéines peuvent être d'origine animale, telles que, par exemple, le collagène, l'élastine, la protéine de chair de poissons, la gélatine de poissons, la kératine ou la caséine, d'origine  
15 végétale, telles que, par exemple, celles issues du soja, du tournesol, de l'avoine, du blé, du maïs, de l'orge, de la pomme de terre, du lupin, de la féverolle, de l'amande douce, de la soie, ou encore obtenues à partir de chlorelles (algues unicellulaires), d'algues roses ou de levures.

Cette hydrolyse peut être réalisée par exemple par chauffage à des  
20 températures comprises entre 60 et 130°C d'une protéine placée dans un milieu acide ou alcalin.

Cette hydrolyse peut également être réalisée par voie enzymatique avec une protéase, couplée éventuellement à une post-hydrolyse alcaline ou acide.

25 Quand m est supérieur à 1, R<sub>1</sub> représente plusieurs des chaînes caractérisantes des acides aminés, selon la protéine hydrolysée et le degré d'hydrolyse.

Dans une variante préférée de la présente invention, lorsque la composition ne contient qu'un seul composé de formule (I), m est égal à 1 et  
30 lorsque la composition contient un mélange de composés de formule (I), le

degré moyen de condensation des acides aminés N-acylés dans ce mélange est inférieur à 2.

La réaction d'acylation permettant d'obtenir les composés de formule (I) précitée peut être réalisée par voie chimique en milieu alcalin (pH de 8 à 10) selon la réaction de Schotten Bauman ou par voie enzymatique et l'homme de métier pourra se reporter notamment à la référence Surfactant Science Series, volume 7, Anionic Surfactants, partie II, chapitre 16, pages 581 à 617 (Marcel Dekker - 1976).

D'une façon générale, le mode de réalisation actuellement préféré pour la préparation des composés lipoaminoacides de formule (I) comprend les étapes suivantes :

a) Acylation en milieu alcalin (pH 8 à 10) d'un excès de mélange d'acides aminés (mélange extemporané ou obtenu par hydrolyse complète d'une protéine) par un acide gras (ou un mélange d'acides gras), sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride.

Le rapport acides aminés/chlorure acide est de préférence de 1,05 à 1,30 équivalents.

La température d'acylation optimale se situe vers 80° C mais varie d'un acide aminé à l'autre entre 60 et 110° C.

La durée d'acylation dépend de l'équipement utilisé (taille, agitation); elle est de 2 heures environ pour une masse acylée de 500 kg et de 5 heures environ pour une masse acylée de 5 000 kg.

b) Cassage de l'acylat alcalin par acidification pour décanter les impuretés solubles dans l'eau et relarguer l'acylat organique acide (pH optimal de 0,5 à 3 selon les acides aminés).

c) Purification par lavage à l'eau ou avec addition d'électrolytes ou de co-solvant pour favoriser la décantation.

Outre les principes actifs, la composition selon l'invention comprend des véhicules minéraux ou organiques couramment utilisés dans la fabrication de compositions destinées à être formulées en préparations à

usage cosmétique et/ou pharmaceutique; on peut citer par exemple l'eau, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'hexylèneglycol ou la glycérine.

Dans un aspect préféré de la présente invention la composition telle que décrite précédemment comprend de 15 % à 60 % en poids et, plus  
5 particulièrement de 20 % à 40 % en poids, d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle, le fragment R-CO comprend de 7 à 12 atomes de carbone, ou ses sels topiquement acceptables, et de 0,5 % à 20 % en poids de gluconate de zinc.

La composition telle que définie précédemment comprend  
10 notamment de 20 % à 40 % en poids d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, le fragment R-CO représente un radical octanoyle ou un radical undécylénoyle et m est égal à 1 et de 0,5 % à 10 % de gluconate de zinc.

La composition selon l'invention peut aussi contenir de 0,5 % à 5 %  
15 en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

Dans un aspect préféré de la présente invention, la composition telle que décrite précédemment comprend de 4% à 20% d'acide lauroyl glutamique, de 4% à 20% d'acide lauroyl aspartique, de 2% à 8% de lauroyl glycine et de 2% à 8% de lauroyl alanine, de 1% à 10% en poids de  
20 gluconate de zinc et de 0,5% à 5% d'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

La composition selon l'invention est utilisée en cosmétique. Comme le montrent les exemples suivants, la composition selon l'invention se caractérise de façon inattendue par une triple activité, anti-5- $\alpha$ -réductase,  
25 anti-lipase et anti-bactérienne.

Ceci permet de l'utiliser notamment, pour apaiser et/ou protéger les peaux, sensibles, hydrater les peaux sèches, ralentir le vieillissement de la peau et/ou traiter les peaux à tendance acnéique; dans cette dernière indication la composition selon l'invention peut être utilisée comme  
30 traitement complémentaire au traitement médical de l'acné.

La composition selon l'invention est aussi utilisée pour la désinfection de la peau et des muqueuses. Dans ce cas il peut s'agir d'un simple acte d'hygiène corporelle ou d'un traitement complémentaire au traitement médical d'une infection.

5 La composition selon l'invention est aussi utilisée dans le traitement du cuir chevelu notamment comme actif antipelliculaire.

Ces utilisations constituent aussi en elles-mêmes un objet de la présente invention.

Selon l'utilisation, la composition telle que décrite précédemment est  
10 mise en oeuvre à des concentrations différentes et dans une formulation appropriée à cette utilisation; de telles compositions cosmétiques se présentent habituellement sous forme de solutions aqueuses, de solutions alcooliques diluées, ou d'émulsions simples ou multiples, telles que les émulsion eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou eau dans huile dans  
15 eau (E/H/E). Comme formulation cosmétique on peut citer, les crèmes, les laits, les lotions, les lingettes, les fonds de teint, les gels douches les savons, les savons liquides, les syndets, les produits d'hygiène intime, ou les shampooings.

De telles formulations sont connues de l'homme du métier; leur  
20 préparation sont décrites par exemple dans les demandes de brevet publiées sous les numéros, WO92/06778, WO93/28204, WO95/13863, WO95/35089, ou WO96/22109.

L'invention a donc aussi pour objet une formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la  
25 composition telle que décrite précédemment, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables, et notamment une formulation cosmétique sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base à base d'alcools gras.

Comme composition auto-émulsionnable préférée, on peut citer le MONTANOV® 68 commercialisé par la société SEPPIC.

Le terme dilution employé dans ce qui précède, englobe dans son acception la plus large, toutes les étapes permettant de passer de la composition telle que définie précédemment à la formulation cosmétique destinée à être commercialisée.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une formule moussante ou un shampoing antipelliculaire.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est un savon antibactérien, un stick ou un spray déodorant.

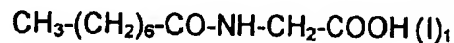
L'invention a particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,001 % à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et de 0,00005 % à 1 % en poids de gluconate de zinc.

L'invention a tout particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant comme principe actif de 0,1 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I)<sub>1</sub>



et de 0,025 % à 0,5 % de gluconate de zinc,

et une formulation cosmétique comprenant comme principe actif de 0,001 % à 0,005 % en poids d'un composé de formule (I)<sub>1</sub>



et de 0,0001 % à 0,05 % de gluconate de zinc.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### EXEMPLES :

#### A) PREPARATION DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION

##### 1) Composition A

On mélange sous agitation les composés suivants :



. Lipacide® C8G commercialisé par la Société SEPPIC dont le principe actif est l'octanoyl glycine

. butylène glycol

. glycérine

5 . Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) :  
quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;

. Sepicide® HB ;

. Eau.

On obtient ainsi une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble  
10 dont le pH est d'environ 5,6 à laquelle on ajoute sous agitation une solution  
aqueuse de gluconate de zinc ; le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre  
membrane (environ 3 µ) pour obtenir la composition A contenant environ :

- 25 % en poids d'octanoyl glycine ;

- 10 % en poids de glycérine ;

15 - 10 % en poids de butylèneglycol ; et

- 2 % de gluconate de zinc.

## 2) Composition B

On prépare de façon similaire, à partir de Lipacide® UG  
20 commercialisé par la Société SEPPIC, la composition B contenant environ :

- 25 % d'undécylénol glycine

- 10 % en poids de glycérine ;

- 10 % en poids de butylèneglycol ; et

- 2 % de gluconate de zinc.

25

## 3) Composition C

a) A un mélange constitué de 27,4 kg d'acide L-aspartique, 35,3 kg  
d'acide L-glutamique, 7,9 kg de L-alanine, 7,9 kg de glycine et 112,5 kg  
d'eau sont ajoutés 96 kg de lessive de potasse (50 %) afin d'obtenir un pH  
30 d'environ 10.

Un co-solvant facilitant l'acylation ultérieure peut être également ajouté à ce mélange.

On porte la température du mélange ainsi obtenu à 80° C, puis on coule simultanément sous agitation 110 kg de chlorure de lauroyle. La  
5 réaction dure 2 heures.

La "masse acylée" de 465 kg ainsi obtenue comprend un mélange d'acides aminés lauroylés, des acides aminés libres et d'acide laurique, ces composés étant sous forme de sel de potassium.

Le mélange de composés à structure lipoaminoacide peut être  
10 extrait de cette masse acylée en milieu très acide (pH d'environ 1) et à chaud (90° C) par exemple par la mise en oeuvre du protocole suivant :

- ajustement du pH à une valeur de 1 par ajout d'une quantité appropriée (environ 125 kg) d'acide chlorhydrique à 30 %, à une température d'environ 80° C ;
  - 15 - agitation du mélange ainsi obtenu 30 minutes à 90° C (température due à l'exothermie) ;
  - décantation durant 30 minutes (les composés à structure lipoaminoacide restant dans la phase organique) ;
  - soutirage des eaux acides que l'on rejette après neutralisation pour  
20 éliminer ainsi les acides aminés libres non acylés, le sel formé et le co-solvant ;
  - lavage de la phase organique surnageante par de l'eau saline (10 % NaCl) ;
  - soutirage de la phase aqueuse ;
  - 25 - obtention d'une phase organique contenant plus de 70 % en poids du mélange suivant de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) :
- |                            |      |
|----------------------------|------|
| . Acide lauroyl glutamique | 27 % |
| . Acide lauroyl aspartique | 30 % |
| . Acide lauroyl glycine    | 6 %  |
| 30 . Acide lauroyl alanine | 8 %  |

ainsi que des résidus de réaction, notamment :

- . Acide laurique 15 %
- . Eau 10 %
- . Chlorure de sodium 1 %
- 5 . Co-solvant (propylène glycol) 3 %

b) A 155 kg de la phase organique obtenue à l'exemple 1, sont ajoutés sous agitation les composés suivants :

- . Propylène glycol : 100 kg ;
- . Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) :  
10 quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;
- . Sepicide® HB : 2 kg ;
- . Eau : 200 kg.
- . Aspartate mixte de potassium et de magnésium : 5 kg ;

Le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre poche (environ 3  $\mu$ ).

15 On obtient ainsi une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,7 à laquelle on ajoute une solution aqueuse de gluconate de zinc pour obtenir la composition B contenant environ :

- 25 % en poids du mélange de produits de formule (I)
- 2 % en poids de gluconate de zinc
- 20 - 1,25 % en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

On a aussi préparé les compositions suivantes :

Compositions	Produits de formule (I)	Gluconate de zinc
D	acide lauroyl glutamique 25 %	2 %
E	acide lauroyl glycine 25 %	2 %
F	acide lauroyl aspartique 25 %	2 %
G	acide lauroyl alanine 25 %	2 %

**B) MISE EN EVIDENCE DES PROPRIETES ANTI-5 $\alpha$ -REDUCTASE  
DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.**

**a) Principe du test**

5 Les enzymes du type 5-alpha-réductase transforment la testostérone en 5-déhydrotestostérone (5-HT). L'activité de la 5-alpha-réductase est importante sur la peau, notamment dans les zones périénales. Elle est présente dans les glandes sébacées et les glandes apocrines (sueur), dans les kératinocytes et les fibroblastes.

10 La testostérone marquée au carbone 14 est incubée en présence de microsomes de peau humaine, préparée selon la méthode décrite par VOIGT et al. (1970) J. Biol. Chem., 245, 5594-5599, en absence et en présence du composé à tester ou en présence de finastéride, utilisée comme molécule inhibitrice de référence.

15 Après extraction et séchage des stéroïdes, chromatographie et quantification de la transformation NADPH-dépendante de la <sup>14</sup>C testostérone, les résultats des essais sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'activité 5-alpha-réductase.

20 **b) résultats**

En mettant en oeuvre ce test avec une composition selon l'invention contenant du lipacide C8G et du gluconate de zinc, on a observé une synergie entre ces deux produits.

Pour cette activité, il est donc avantageux de combiner les  
25 composés de formule (I) avec du gluconate de zinc.

**C) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-LIPASE DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.**

5

**a) Principe du test**

On dose les acides gras libres obtenus par dégradations des triglycérides par la lipase.

Dans un tube, on met en présence une quantité connue de  
10 triglycérides (« Lipase Substrate » commercialisé par la Société SIGMA),  
une quantité connue de lipase (« Enzyme Control 2E » commercialisé par la  
Société SIGMA), et la composition à tester. Après une période d'incubation  
de trois heures à 37°C, on stoppe la réaction enzymatique et l'on dose les  
acides gras libres formés par titrage avec de la soude 0,05 M. Les résultats  
15 sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'enzyme par la composition  
considérée en le comparant avec un essai témoin.

**b) résultats**

On a dilué au 1/15<sup>e</sup> dans l'eau la composition A pour obtenir la  
20 composition A<sub>1</sub> ayant les concentrations en principe actif suivantes :

. octanoyl glycine : 1,6 %

. gluconate de zinc : 0,13 %

Alors que l'octanoyl glycine à 1,6 % conduit à un pourcentage  
d'inhibition de 44 % et que le gluconate de zinc à 0,13 % conduit à un  
25 pourcentage d'inhibition de 40 %, la composition A<sub>1</sub> conduit à un  
pourcentage d'inhibition de 95 %, tandis que la simple addition des effets  
donnerait 84 % d'inhibition.

Ceci démontre bien la synergie existant entre les deux principes  
actifs.

Cet essai montre l'avantage qu'il y a, à utiliser des compositions selon l'invention contenant à la fois des composés de formule (I), et du gluconate de zinc.

5                    **D) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE SELON L'INVENTION.**

a) On a déterminé les concentrations minimum inhibitrices à pH 5 en composition selon l'invention de la croissance des souches suivantes :

- 10                    - Propionibacterium acnes  
                       - Staphylococcus aureus  
                       - Staphylococcus epidermis.

On obtient les résultats suivants :

	(I) octanoyl glycine seul	(II) gluconate de zinc seul	combinaison (I) + (II)
P. acnes	0,5 %	1 %	0,15 % (I) + 0,25 % (II)
Staph. aureus	0,25 %	0,5 %	0,005 % (I) + 0,20 % (II)
Staph. epidermis	0,20 %	0,5 %	0,1 % (I) + 0,20 % (II)

15

b) On a déterminé les concentrations minimum inhibitrices à PH 5 en composition selon l'invention de la croissance des souches suivantes :

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

20                    Candida Albicans

Aspergillus Niger.

On obtient les résultats suivants :

	(III) undécylénoyl glycine seul	(II) gluconate de zinc seul	combinaison (II) + (III)
Pseud. aerug.	0,075 %	0,5 %	0,05 % (II) + 0,05 % (III)
Staph. aureus	0,01 %	0,5 %	0,0025 % (II) + 0,0025 % (III)
Candida albicans	0,05 %	0,5 %	0,0375 % (II) + 0,0375 % (III)
Aspergillus Niger	0,25 %	1 %	0,05 % (II) + 0,05 % (III)

5

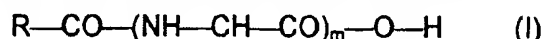
Ces résultats font apparaître une synergie de l'activité antimicrobienne inhérente aux combinaisons des produits (I) + (II) et (III) et (II), que ce soit sur des bactéries gram -, des bactéries gram +, des champignons ou des levures.

10

Ces essais montrent l'avantage qu'il y a, à combiner dans une même formulation un lipoaminoacide et du gluconate de zinc.

## REVENDECATIONS

1. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) :



5

ou ses sels topiquement acceptables,

dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est  
10 compris entre 1 et 5, et du gluconate de zinc.

2. Composition telle que définie à la revendication 1, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R—CO comporte de 7 à 22 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle,  
15 octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylènoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaryle), eicosanoyle (arachidoyle), docosanoyle (behènoyle), octodécènoyle (oléyle), éicosènoyle (gadoloyle), docosènoyle (érucyle), octadécadiènoyle (linolènoyle).

20 3. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R—CO (I) comporte de 7 à 12 atomes de carbone.

4. Composition définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour laquelle, dans la formule (I), R<sub>1</sub> représente la chaîne caractérisante de  
25 la glycine, de l'alanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

5. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que lorsque la composition ne contient qu'un seul composé de formule (I), m est égal à 1 et lorsque la composition contient un mélange de composés de formule (I), le degré



moyen de condensation des acides aminés N-acylés dans ce mélange est inférieur à 2.

6. Composition telle que définie à la revendication 3, comprenant de 15 % à 60 % en poids d'au moins un composé de formule (I) ses sels topiquement acceptables, et de 0,5 % à 20 % en poids de gluconate de zinc.

7. Composition telle que définie à la revendication 6 comprenant 20 % à 40 % en poids d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, le fragment R-CO représente un radical octanoyle ou un radical undécylénoyle et m est égal à 1 et de 0,5 % à 10 % de gluconate de zinc.

8. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, comprenant en outre de 0,5 % à 5 % en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

9. Composition telle que définie à la revendication 8, comprenant de 4% à 20% d'acide lauroyl glutamique, de 4% à 20% d'acide lauroyl aspartique, de 2% à 8% de lauroyl glycine et de 2% à 8% de lauroyl alanine, de 1% à 10% en poids de gluconate de zinc et de 0,5% à 5% d'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

10. Utilisation de la composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 9 en cosmétique.

11. Utilisation selon la revendication 10 pour apaiser /ou protéger les peaux sensibles, pour hydrater les peaux sèches, et/ou pour ralentir le vieillissement de la peau, et/ou traiter le cuir chevelu.

12. Utilisation selon la revendication 10 pour désinfecter la peau et les muqueuses.

13. Utilisation selon la revendication 10 pour traiter les peaux à tendance acnéique.

14. Formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que définie par l'une

quelconque des revendications 1 à 9, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables.

15. Formulation telle que définie à la revendication 14 sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

16. Formulation telle que définie à la revendication 14, sous forme d'une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

17. Formulation telle que définie à la revendication 14, sous forme d'une formule moussante ou un shampoing antipelliculaire.

18. Formulation telle que définie à la revendication 14 cosmétique sous forme de savon antibactérien, de stick ou de spray déodorant.

19. Formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,001 à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et de 0,00005% à 1% de gluconate de zinc.

20. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 19 comprenant comme principe actif de 0,1 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I)<sub>1</sub>



de 0,025 % à 0,5 % de gluconate de zinc.

21. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 19 comprenant comme principe actif de 0,001 % à 0,005 % en poids d'au moins un composé de formule (I)<sub>1</sub>



de 0,0001 % à 0,05 % de gluconate de zinc.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2765105

N° d'enregistrement  
national

FA 545060  
FR 9707944

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 415 598 A (UNILEVER)  * exemple 18 * ---	1-7, 10-21
A	EP 0 422 765 A (UNILEVER) * exemple 18 * ---	1-21
A	US 4 814 164 A (BARTH ET AL) * colonne 3, ligne 31 - ligne 40; revendication 1 * * colonne 6, ligne 6 - ligne 10 * ---	1-21
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 15, no. 001 (C-793) & JP 02 256609 A (KENJI ICHIKAWA) * abrégé * -----	1-21
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 février 1998		Fischer, J.P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 D3.82 (P04C13)

